표면 면역글로불린 양성인 FAB L1형 급성림프아구성백혈병 1례

성균관의대 삼성서울병원 임상병리과[1], 내과[2]

공선영[1] · 이경아[1] · 오원일[1] · 김선희[1] · 이홍기[2]

Surface Immunoglobulin Light Chain-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia of FAB L1 Type : Case Report

Sun Young Kong, M.D.[1], Kyung A Lee, M.D.[1], Won Il Oh, M.D.[1]
Sun Hee Kim, M.D.[1] and Hong Ghi Lee, M.D.[2]

Department of Clinical Pathology[1] and Internal Medicine[2], Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

ymphoblastic leukemia (ALL) of B-cell lineage can be classified using the French-American-British (FAB) classification as L1, L2 and L3 type. L1 and L2 ALLs express terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) and are surface immunoglobulin (sIg)-negative. SIg expression in adults with L1 or L2 ALL is extremely rare. We report a case of L1 ALL with positive sIg. A 39-year-old woman had suffered from fever and abdominal pain for 15 days. Her initial complete blood cell counts were WBC 1.3×10^9/L, hemoglobin 8.8g/dL and platelet 59.0×10^9/L. Blast cells on blood were counted up to 24% and showed typical FAB L1 morphology on bone marrow. Immunophenotyping was performed and showed expression of CD5, CD19, CD20, HLA-DR, TdT and sIgλ. Karyotype was 46,XX,der(8;9)(q10;q10),+der(8;9)(q10;q10),t(9;22)(q34;q11.2)[3]/47, idem,+der(22)t(9;22)[5]/46,XX[12]. The case was finally diagnosed as the sIg positive ALL, L1. Chemotherapy consisting of cytoxan, daunorubicin, vincristine, L-asparaginase, prednisolone and intrathecal methotrexate was initiated. The patient had been in complete remission for 12 months. Twelve months later, blasts were detected in cerebrospinal fluid. The patient received intrathecal methotrexate and radiation therapy. Thereafter six months later, blasts were observed on peripheral blood. Bone marrow examination showed diffuse infiltration by blasts with L2 morphology and loss of previously positive sIg. At that time, she had given up the treatment. Although several cases of sIg positive B cell ALL, L1 or L2 have been reported, we could hardly find same case of ours in Korean. *(Korean J Hematol 2001;36:171 175)*

Key Words : Acute lymphoblastic leukemia, L1, Immunophenotyping, Surface immunoglubulin, Terminal deoxynucleotidyl transferase

서 론

B 세포 계통의 급성림프아구성백혈병은 FAB 형태학적 분류에 따라 L1, L2, L3형으로 구분된다.[1] 급성림프아구성백혈병 L1형과 L2형은 미성숙 림프구로부터 발생하며 면역표현형 검사에서 TdT 양성과 한개 이상의 B 세포 항원을 발현하는 특징을 보인다. 이러한 미성숙 세포 기원의 급성림프아구성백혈병은 분화단계에 따라 변화되는 면역표현형을 보이지만 대부분 표면 면역글로불린 항원은 음성이다. 이와 반대로 ALL, L3형은 성숙 B 세포로부터 발생하고 표면 면역글로불린 항원 양성, TdT와 CD34 음

접수 : 2001년 2월 12일, 수정 : 2001년 5월 23일,
승인 : 2001년 5월 25일
책임저자 : 오원일, 성균관의대 삼성서울병원 임상병리과
Tel : 02)3410-2702, Fax : 02)3410-2719
E-mail : wioh@smc.samsung.co.kr

성의 면역표현형을 보인다.[2-4] 소아 급성백혈병 환자들의 면역표현형을 분석한 결과 일부의 L1, L2형에서 표면 면역글로불린 양성을 보인다는 것이 알려져 있지만,[5] 성인 급성백혈병 환자에서는 보고된 예가 드물다.[6,7] 저자들은 형태학적으로 L1형 급성림프아구성백혈병의 특징을 보이면서 표면 면역글로불린 양성을 보인 증례를 경험하였기에 국내에서 처음으로 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○, 39세, 여자

주 소 : 15일 전부터 지속된 상복부 통증

현병력 : 환자는 15일 전 발열과 상복부 통증으로 타병원 내원하여 급성 담관염으로 진단 받고 치료받던 중 호전이 없어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 타병원에서 1년 전 급성 담낭염 진단 후 담낭절제술을 시행했다.

가족력 : 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 활력징후는 정상이었고 급성병색을 보였으며 결막의 빈혈과 공막의 황달소견을 보였다. 간비종대와 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 1.3×10^9/L, 혈색소 8.8g/dL, 혈소판 59.0×10^9/L 였고 백혈구 중 림프아구는 24%였다. 혈청 생화학 검사에서 총 bilirubin 1.8 mg/dL, AST/ALT 83/96U/L, LDH 849U/L로 증가 소견을 보였다. 복부 초음파상 간내의 저에코성 병변을 보였고, 간생검을 시행한 결과 비전형적인 림프구가 관찰되었다. 골수천자 도말상 작고 핵소체가 불분명하며 핵막의 형태가 규칙적인 미성숙세포가 79%였고 짙은 호염기성 세포질이나 세포질내의 공포는 관찰할 수 없었다(Fig. 1). 세포화학검사상 periodic acid-schiff 염색 점상 양성, sudan black B, peroxidase, nonspecific esterase α-naphthyl butyrate 염색 음성이었다. 면역표현형 검사에서 CD5, CD19, CD20, HLA-DR, TdT, sIgλ를 발현하였다. 세포유전학 검사에서 필라델피아 염색체와 8번과 9번 염색체 장완의 불균형 전완 전좌를 보였다(Fig. 2). 분자유전검사 결과 bcr-abl 재배열을 보였다. 위 결과를 종합하여 본 증례는 표면 면역글로불린 양성의 FAB L1형 급성 림프아구

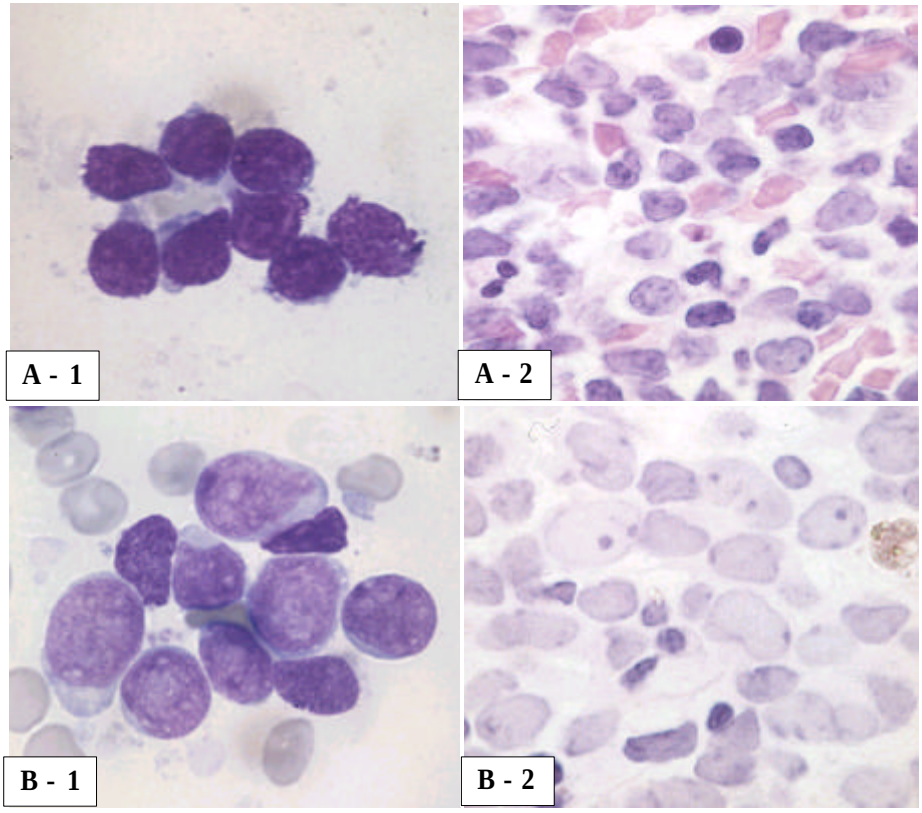

Fig. 1. Representative morphology at diagnosis **(A)** and relapse **(B)**. Bone marrow aspirate smears (A-1 and B-1) and bone marrow biopsies (A-2 and B-2) are shown. (Wright-Giemsa, × 1,000).

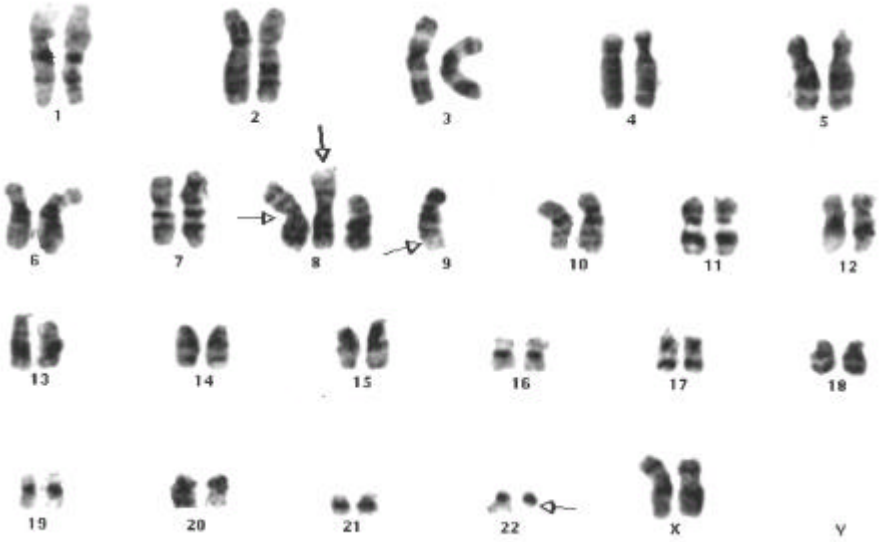

Fig. 2. G-banded karyotype of a cell from bone marrow aspiration of patient at first diagnosis. The karyotype was 46,XX,der(8;9)(q10;q10),+der(8;9)(q10;q10),t(9;22)(q34;q11.2)[3]/47, idem,+der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[5]/46,XX[12].

Table 1. The changes of morphology, immunophenotype and karyotype of blasts on bone marrow at diagnosis and relapse

	At diagnosis	At relapse
Cytomorphology	Small sized blasts with high N/C* ratio with inconspicuous nucleoli	Variable sized blasts with prominent nucleoli
Immunophenotype	CD5 (+), CD10 (−), CD19 (+), CD20 (+), sIgκ (−), sIgλ (+), HLA-DR (+), nTdT (+)	CD5 (−), CD10 (+), CD19 (+), CD20 (+), sIgκ (−), sIgλ (−), HLA-DR (+), nTdT (+)
Karyotype	46,XX,der(8;9)(q10;q10),+der(8;9)(q10;q10),t(9;22)(q34;q11.2)[3]/47,idem,+der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[5]/46,XX[12]	46,XX,add(1)(p34.3),t(3;14)(q24;q32),−7,add(7)(p22),der(8;9)(q10;q10),+der(8;9),t(9;22)(q34;q11.2),del(20)(q11.2),+r[11]/46,XX[9]

*N/C ratio : Nuclear/cytoplasmic ratio

성 백혈병으로 최종 진단되었다.

치료 및 경과 : 환자는 cytoxan, daunorubicin, vincristine, prednisolone, L-asparaginase와 척수강내 methotrexate로 관해유도화학요법을 시행하였다. 치료 후 1개월 후에 시행한 골수검사에서 관해를 보였다. 외래에서 관해유지화학요법을 시행하며 관찰 중 진단 1년 후 시행한 척수액 도말 검사에서 림프아구가 관찰되어 척수강내 methotrexate 주입, 방사선 치료와 ara-C, methotrexate 화학요법을 병행하였다. 재발시 시행한 골수 천자 검사에서 골수 재발의 소견은 없었다. 처음 진단 후 1년 6개월째 환자는 말초혈액 검사상 백혈구 2.0×10^9/L, 혈색소 10.5g/dL, 혈소판 18.4×10^9/L였고 림프아구 2%로 관찰되어 골수 재발 확인을 위해 골수천자를 시행했다. 골수 도말 검사에서 림프아구가 73%로 관찰되었고 형태는 FAB 분류상 L2 형에 해당하였다 (Fig. 1). 림프아구의 면역표현형 검사를 시행한 결과 처음 진단시와 달리 표면 면역글로불린과 CD5의 발현은 사라지고 CD10이 발현되었으며 세포유전학 검사상 변화는 Table 1과 같았다. 환자는 골수 재발 후 치료 권유를 받았으나 치료 거부하였고 현재 추적 중단된 상태이다.

고 찰

정상 B 림프구는 분화단계에 따라 면역표현형이 변화한다. 이러한 분화단계 중 pre-B 세포시기에는 특징적으로 TdT와 세포질내 면역글로불린을 발현하고 성숙한 B 세포로 분화되면 TdT가 사라지고 표면 면역글로불린을 발현한다.[3] B 세포 계통의 백혈병에서도 림프아구의 면역 표현형은 정상 B 림프구의 분화단계를 반영하는 경우가 많지만 정상 세포의 성숙단계에서는 표현되지 않는 비정상적인 항원을 표

현하는 경우도 드물지 않다.[8] 본 증례는 FAB 분류상 전형적인 L1형 급성 림프아구성 백혈병의 모세포가 정상 림프구의 분화단계상 함께 발현되지 않는 미성숙 표지자인 TdT와 성숙 표지자인 표면 면역글로불린을 동시에 발현한 매우 드문 경우이다. 성인에서의 정확한 빈도는 알려져 있지 않고[6, 7] van Eys 등이 B 세포 계열의 소아 급성림프아구성 백혈병 환자를 대상으로한 대규모의 연구에서 밝힌 바로는 2% 이내에서 이러한 면역표현형을 보였다.[9, 10]

이제까지 보고된 15세 이상의 표면 면역글로불린 항원 양성인 FAB L1 형 또는 L2 형 급성 림프아구성 백혈병 증례[6, 7] 중 분석 가능한 7례를 모은 결과 남녀 성비는 6 : 1이고 연령분포는 18 37세로 젊은 연령층이었다. 진단 당시의 백혈구수와 말초혈액 백혈구 중 림프아구의 비율은 각각 2.0 312.0×10^9/L와 0 95%로 다양하게 분포하였고 이들 중 추적 관찰이 가능했던 6례의 예후를 분석한 결과 재발한 경우는 1례였으며, 3례는 14개월 이내에 사망하였고 가장 오랜 기간 생존 관찰된 예는 화학요법과 골수이식으로 치료 받은 후 57개월째 관해상태를 유지한 경우였다. TdT와 표면 면역글로불린 이외의 면역표현형 결과는 HLA-DR, CD10, CD19, CD20 을 함께 발현한 경우가 가장 많았고 면역글로불린 경쇄 발현은 kappa 2례, lambda 5례로 나타났다. 염색체 검사는 대부분 복합적인 염색체의 이상을 보였으며 c-myc 종양유전자와 관련된 t(8; 14), t(2;8), t(8;22)을 보인 경우는 없었고 본 증례에서 관찰된 필라델피아 염색체를 보인 예도 없었다.

본 증례의 경우 상기 문헌의 증례들에 비하여 환자의 발병연령이 늦고, 세포 유전학적 검사상 필라델피아 염색체를 보였으며, 재발시 진단 당시와 달라진 백혈구 모세포의 형태학적 변화, 염색체 이상의 변화 및 면역표현형의 변화를 보였다.

재발시 면역표현형의 변화는 급성림프아구성백혈병에서 비교적 흔하게 나타난다.[11 13] CALLA 항원(CD10)의 소실이 가장 빈번한 변화이며 HLA-DR 항원의 첨가 또는 소실, TdT 의 소실 순으로 흔하게 관찰된다.[13] 이들 면역표현형의 변화와 예후와의 관련성은 Guglielmi 등이 128명의 환자를 대상으로 한 연구에서 면역표현형의 변화 자체를 독립 예후인자로는 볼 수 없다고 하였다.[12] 또한, 진단시와 재발시에 지속적으로 관찰된 필라델피아 염색체는 성인 림프아구성백혈병의 15% 가량에서 나타나며 나쁜 예후인자로 알려져 있다.[14]

본 증례의 경험에 비추어 급성림프아구성백혈병의 면역표현형 검사시 정상적인 분화단계에서 관찰되지 않는 면역표지자가 동시에 발현되었을 경우 이러한 면역표현형을 지니는 악성세포의 정확한 분화단계와 예후 및 치료 경과와의 관련성에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 상복부 통증을 주소로 내원한 39세 여자 환자에서 TdT와 sIg이 모두 발현되는 희귀한 면역표현형을 보인 급성림프아구성백혈병 L1형을 경험하였기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG., Gralnick HR, Sultan C : *Proposals for the classification of acute leukemias. Br J Haematol 33:451-458, 1976*
2) Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MD : *Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 9:1783-1786, 1995*
3) Traweek ST : *Immunophenotypic analysis of acute leukemia. Am J Clin Pathol 99:504-512, 1993*
4) Foon KA, Todd RF : *Immunologic classification of leukemia and lymphoma. Blood 68:1-31, 1986*
5) Finlay JL, Borcherding W : *Acute B-lymphocytic leukemia with L1 morphology : a report of two pediatric cases. Leukemia 2:60-62, 1988*
6) Mohammad AV, Russell KB, Joyce LM, Daniel AA, L.Jeffrey M : *Surface immunoglobulin light chain positive acute lymphoblastic leukemia of FAB L1 or L2 type. Am J Clin Pathol 110:143-149, 1998*
7) Michiels JJ, Adriaansen HJ, Hagemeijer A, Hooijkaas H, van Dongen JJM, Abels J : *TdT positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) without Burkitt characteristics. Br J Haematol 68:423-426, 1988*
8) Ross CW, Stoolman LM, Schnitzer B, Schlegelmilch JA, Hanson CA : *Immunophenotypic aberrancy in adult lymphoblastic leukemia. Am J Clin Pathol 94: 590-599, 1990*
9) Sullivan MP, Pullen DJ, Crist WM, Brecher M, Ramirez I, Sabio H, Borowitz MJ, Head DR, Cerezo L, Shuster JJ, Murphy SB : *Clinical and biological heterogeneity of childhood B cell acute lymphocytic leukemia: implications for clinical trials. Leukemia 4:6-11, 1990*
10) van Eys J, Pullen J, Head D, Boyett J, Crist W, Falletta J, Humphrey GB, Jackson J, Riccardi V, Brock B : *The French-American-British (FAB) classification of leukemia: the pediatric oncology group experience with lymphocytic leukemia. Cancer 57: 1046-1051, 1986*
11) Wering ER, Beishuizen A, Roeffen ET, Linden-S

BE, Verhoeven MA, Hahlen K, Hooijkaas H, Dongen JJ : *Immunophenotypic changes between diagnosis and relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 9:1523-1533, 1995*

12) Guglielmi C, Cordone I, Boecklin F, Masi S, Valentini T, Vegna ML, Ferrari A, Testi AM, Foa R : *Immunophenotype of adult and childhood acute lymphoblastic leukemia : changes at first relapse and clinico-prognostic implications. Leukemia 11:1501-1507, 1997*

13) Pui CH, Raimondi SC, Behm FG, Ochs J, Furman WL, Bunin NJ, Ribeiro RC, Tinsley PA, Mirro J : *Shifts in blast cell phenotype and karyotype at relapse of childhood lymphoblastic leukemia. Blood 68:1306-1310, 1986*

14) Armand B. Glassman, MD : *Chromosomal abnormalities in acute leukemias. Clin Lab Med 20:39-49, 2000*